

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИМЕТИНОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ С КОМПОНЕНТАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

И. И. Хлудеев<sup>2</sup>, В. П. Зорин<sup>1</sup>, М. П. Самцов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный университет, Минск

<sup>2</sup> Институт прикладных физических проблем им. А. Н. Севченко БГУ,  
Минск

E-mail: ivan2khl@mail.ru

Одним из важнейших преимуществ метода фотодинамической терапии (ФДТ) при лечении злокачественных новообразований является избирательность воздействия, которая достигается в том числе благодаря селективному накоплению фотосенсибилизаторов (ФС) в ткани-мишени. В стандартной процедуре ФДТ препарат вводится в организм путем внутривенной инъекции, поэтому локализация и контрастность накопления ФС зависит от процессов транспорта в кровеносной системе. Для большинства используемых в настоящее время ФС показано, что в кровотоке данные соединения находятся в виде комплексов с различными типами белков сыворотки крови [1].

Полиметиновые красители (ПК) считаются перспективными для использования в ФДТ соединениями. Это обусловлено наличием интенсивной полосы поглощения в дальней красной области (720–750 нм), для которой глубина проникновения в биологические ткани существенно повышена. Однако большинство ПК являются гидрофобными соединениями, слабо- или нерастворимым в воде, что приводит к их агрегации в водной среде, следствием которой может являться значительное изменение их фотофизических характеристик. Образование комплексов ПК с белками сыворотки крови может влиять не только на их фармакокинетическое поведение в крови, но и на фотофизические характеристики данных соединений.

Целью данной работы является изучение связывания полиметиновых красителей с белками сыворотки крови и влияния комплексообразования на спектральные и фотохимические характеристики полиметиновых красителей в процессе фотовоздействия в условиях *in vitro*.

В работе использовали индотрикарбоцианиновые красители, синтезированные в лаборатории спектроскопии НИИПФП им. А.Н. Севченко [2] – ПК154 и его производное ПК220, полученное путем замещения двух карбоксильных групп молекулами полиэтиленгликоля с молекулярной массой 400 кДа. Стоковые растворы ПК с концентрацией  $5 \times 10^{-4}$  моль/л готовили в этаноле (ПК154) и в дистиллированной воде (ПК220). Для регистрации спектров поглощения и люминесценции использовали спек-

трофлуориметр СОЛАР СМ-2203. Оценку связывания ПК с компонентами сыворотки крови человека проводили с помощью метода эксклюзионной гель-хроматографии на колонках Sigma (1,5×50 см) с гелем Sephadex G-200, уравновешенным фосфатно-солевым буфером Дюльбекко pH 7,4 (ФСБ). Фотооблучение образцов проводили с использованием полупроводниковых лазеров с регулируемой (2–400 мВт) мощностью излучения ( $\lambda_{\text{изл}}$  = 660 нм и 740 нм).

Анализ фракций, полученных при гель-хроматографическом разделении образцов сыворотки, окрашенной ПК, показал, что исследуемые соединения образуют комплексы с белками сыворотки и выходят из колонки вместе с фракциями сывороточного альбумина (САЧ) и липопротеинов высокой и низкой плотности. Установлено, что относительное количество ПК154, связанного с САЧ, больше в сравнении с ПК220, значительные количества которого связываются с липопротеинами. Анализ характеристик связывания методом тушения флуоресценции показал, что расположение мест связывания на молекуле САЧ для катионных ПК отличается от мест связывания, характерных для анионных хлоринов.

По мере роста концентрации сыворотки в образце от 0 до 0,5% наблюдается сдвиг максимума полосы поглощения ПК154 от 704 нм (в ФСБ) до 730 нм. Дальнейший рост содержания сыворотки в водной среде вызывает незначительное смещение положения максимума (732 нм при  $C_{\text{сыв}} = 0,95\%$ ).

Следует отметить, что для получения схожего эффекта для ПК220 требуется существенно большие количества сывороточных белков. Так, при росте концентрации сыворотки в образце с 0 до 0,95% положение максимума полосы поглощения данного красителя смещается от 709 нм до 716 нм. Максимальный длинноволновой сдвиг максимума поглощения для ПК220 (до 729 нм) в водных растворах наблюдается при концентрации сыворотки  $\geq 2\%$ .

Сравнение скоростей фотообесцвечивания ПК в одинаковых условиях (в 0,5% растворе сыворотки крови в ФСБ pH 7,4) показало, что для ПК154 этот показатель в 2,9 раза выше в сравнении с ПК220.

Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии комплексообразования с белками плазмы крови на фотофизические характеристики полиметиновых красителей, что требует учета при разработке протоколов использования этих соединений в ФДТ.

1. Sharman W. M., van Lier J. E., Allen C. M. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2004. Vol. 56. P. 53–76.
2. Samtsov M. P., Voropay E. S., Liashenka L. S. et al. // J. Appl. Spectr. 2011. No. 1. P. 110–116.